

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.20.016

心脏再同步治疗对非缺血性心肌病患者心肌胶原代谢的影响*

殷艳蓉 李敏 成思田 刚梁 潇[△]

(西安交通大学第一附属医院心内科 陕西 西安 710061)

摘要 目的:探讨心脏再同步治疗(CRT)对非缺血性心肌病(NICM)患者心肌胶原代谢的影响。**方法:**选取 NICM 患者 76 例,其中仅接受标准药物治疗者 26 例(Control 组),接受 CRT 及标准药物治疗者 50 例(CRT 组)。分别于基线、6 月及 12 月检测外周血中心肌胶原代谢的标记物 I 型胶原羧基末端前肽(PICP)、I 型胶原羧基端肽(ICTP)、基质金属蛋白酶-1(MMP-1)及组织金属基质蛋白酶抑制剂-1(TIM-1)的变化。随访 12 月时左室射血分数(LVEF)值与基线比较净值增长 5%定义为患者临床治疗有反应。**结果:**与基线比较,CRT 组患者术后 6 月、12 月 PICP、ICTP 及 MMP-1 均明显降低(P 均 <0.05);Control 组患者术后 6 月、12 月 PICP、ICTP、MMP-1 及 TIM-1 与基线比较均未显示统计学差异。40 例(53%)患者临床治疗有反应,其中 CRT 组 33 例(67%)明显高于 Control 组 7 例(27%),两组间具有统计学差异($P=0.01$)。多因素 logistics 回归分析显示 QRS 间期,LVEF,PICP 为临床反应预测因子。**结论:**CRT 可以降低 NICM 患者的心肌胶原合成和分解,减缓心肌纤维化;检测患者基线 PICP 可预测患者治疗的临床反应,为 NICM 的临床诊治提供一定的参考价值。

关键词:心脏再同步治疗;非缺血性心肌病;胶原代谢

中图分类号:R541.6;R542.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2021)20-3882-06

Effects of Cardiac Resynchronization Therapy on Myocardial Collagen Metabolism in Non-ischemic Cardiomyopathy*

YIN Yan-rong, LI Min, CHENG Si, TIAN Gang, LIANG Xiao[△]

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital, Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710061, China)

ABSTRACT Objective: To assess the effects of cardiac resynchronization therapy (CRT) on myocardial collagen metabolism among patients with non-ischemic cardiomyopathy (NICM). **Methods:** Seventy-six patients with NICM were enrolled in this study: 26 patients receiving standard medical therapy along (Control group), 50 patients undergoing CRT implantation and standard medical therapy (CRT group). Collagen metabolism were assessed from the carboxy-terminal propeptide of procollagen type I(PICP), carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (ICTP), matrix metalloproteinase-1 (MMP-1), and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1(TIM-1) in serum, respectively, at baseline, 6 months and 12 months follow-up. Patients were considered responders to therapy if they exhibited $\geq 5\%$ absolute increase in left ventricular ejection fraction (LVEF) at 12 months follow-up. **Results:** Compared with baseline, PICP, ICTP and MMP-1 were significantly lower in the CRT group at 6 months and 12 months (all $P<0.05$), whereas this effect was not evident among patients who were enrolled in control group. Forty patients (53%) were classified as responders to therapy: 33 patients (67%) in CRT group compared with 7 patients (27%) in control group ($P=0.01$). On multivariate stepwise logistic regression analysis, QRS duration, LVEF and PICP were significant predictors of response to therapy. **Conclusions:** CRT reduces the synthesis and degradation of collagen in patients with NICM, and slows down myocardial fibrosis; the concentration of PICP in serum can predict the clinical response to treatment, which is valuable for the clinical diagnosis and treatment of NICM.

Key words: Cardiac resynchronization therapy; Non-ischemic cardiomyopathy; Collagen metabolism

Chinese Library Classification (CLC): R541.6; R542.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)20-3882-06

前言

心力衰竭(heart failure, HF)时心肌胶原合成和降解的动态平衡被打破,胶原纤维网络破坏或断裂,粗大而无序的胶原纤维代替了原本高度有序的胶原纤维骨架,从而使心脏丧失正常

的结构和功能^[1]。在 I 型胶原纤维的合成过程中 I 型胶原羧基末端前肽(carboxy-terminal propeptide of procollagen type I, PICP)释放,因此检测 PICP 可反映胶原的合成情况。在 I 型胶原纤维降解过程中,I 型胶原羧基端肽(carboxy-terminal telopeptide of type I collagen, ICTP)释放入血,检测血浆中的

* 基金项目:陕西省重点研发计划国际科技合作项目(2020KW-051);西安交通大学第一附属医院院基金项目(2019ZYTS-08)

作者简介:殷艳蓉(1977-),女,博士,副主任医师,主要研究方向:心衰及起搏电生理,电话:18092519235, E-mail: yronger@163.com

[△] 通讯作者:梁潇(1983-),女,博士,主治医师,主要研究方向:心衰及起搏电生理, E-mail: ximigeo@163.com

(收稿日期:2021-03-28 接受日期:2021-04-23)

ICTP 可反映胶原降解情况^[2]。心肌胶原纤维由基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMPs) 降解, 而组织金属基质蛋白酶抑制剂 (tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMPs) 是 MMPs 的主要抑制剂^[3]。近年研究证实心脏再同步治疗 (cardiac resynchronization therapy, CRT) 可改善 HF 患者的临床症状、生活质量, 降低住院率与死亡率, 极大的提高患者预后^[4]。但 CRT 对 HF 患者心肌胶原代谢的影响国内鲜有报道, 本研究通过检测血清 PICP 和 ICTP 及其调节系统 MMP-1 和 TIMP-1 的变化, 观察 CRT 对我国非缺血性心肌病 (Non-ischemic cardiomyopathy, NICM) 患者胶原合成和分解的影响, 以期了解 CRT 对 NICM 患者心肌纤维化的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择西安交通大学第一附属医院心内科住院的 NICM 患者 76 例。入选标准: 1) 年龄 ≥ 18 岁; 2) 窦性心律, QRS 时限 ≥ 120 ms; 3) 经合理充分的抗 HF 药物治疗, 但纽约心功能分级 III ~ IV 级; 4) 左室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) $\leq 35\%$; 5) 经冠脉造影或冠脉 CT 血管成像排除缺血性心肌病 (冠脉主要分支血管腔狭窄 $\leq 50\%$)。排除标准: 1) 持续性、快速房性心律失常, 包括房颤、房扑、房速; 2) 接受胺碘酮治疗; 3) 慢性肝肾疾病; 4) 肺纤维化、肺源性心脏病; 5) 骨质疏松症、多发性骨髓瘤、溶骨性转移、糖皮质激素治疗、类风湿性关节炎。其中 26 例患者仅接受标准药物治疗 (Control 组), 50 例患者在标准药物治疗的基础上植入 CRT (CRT 组)。

1.2 研究方法

分别于基线、6 月、12 月收集患者临床一般特征, 纽约心功能分级、心电图 QRS 时限、6 分钟步行距离 (6-minute walking distance, 6MWD)^[5]、LVEF、N 末端 B 型利钠肽原 (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)、心肌胶原代谢 (PICP 和 ICTP) 及其调节物 (MMP-1 和 TIMP-1)。

1.2.1 心动超声 采用 Philips IE33 超声仪由同一操作者于基线、6 月及 12 月采集患者心脏超声数据。连续记录 3 次心动周期, 取平均值。胸骨旁左心室长轴切面测量左心室舒张末内径, 左心室收缩末内径, 心尖四腔和两腔切面测量左心室收缩末期容积和舒张末期容积, 双平面 Simpson 法计算 LVEF = (左心室舒张末期容积 - 左心室收缩末期容积) / 左心室舒张末期容积 $\times 100\%$ ^[6]。

1.2.2 血清学胶原代谢指标检测 均采集晨起空腹肘静脉血

4 mL, 加入收集管中, 3000 rpm, 离心 10 min 后分离血清, -70°C 冷冻保存^[7]。严格按照试剂说明书要求采用 ELISA 方法检测血清 PCIP, ICTP, MMP-1 和 TIMP-1 水平。试剂盒由上海西唐生物科技有限公司提供, 应用美国 Bio-RAD 自动酶标分析仪进行分析。

1.2.3 临床反应性的判定标准 随访 12 月时心动超声 LVEF 值与基线比较净值增长 5% 定义为患者临床治疗有反应^[8,9]。

1.3 统计学

使用 SPSS (19.0 for Windows, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) 软件进行统计学分析。计量资料采用 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验, 正态分布的计量资料表示为均数 $\pm$ 标准差, Mean $\pm$ SD; 偏态分布的计量资料表示为中位数 (四分位间距), Median (P25, P75); 计数资料表示为计数 (百分比), n (%). 正态分布的计量资料两组间比较采用独立样本的 Student t 检验, 偏态分布的计量资料两组间比较采用 Mann-Whitney U test 检验; 计数资料比较根据样本量大小采用卡方检验或 Fisher 精确检验。基线和随访资料比较采用重复测量方差分析。单因素和多变量 Logistic 回归分析用于确定患者临床反应预测因子, 单因素回归分析 $P < 0.05$ 的变量纳入多变量回归分析。以 $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较

本研究共纳入西安交通大学第一附属医院心内科住院的 NICM 患者 76 例 (所用患者自愿参加该研究并签署知情同意书)。男性 54 例, 女性 22 例, 年龄 20 ~ 79 岁, 平均 57.89 ± 11.94 岁, 其中 control 组 26 例, CRT 组 50 例。两组间年龄、性别、纽约心功能分级、6MWD、诊断 HF 病程、合并疾病及临床用药均无统计学差异, $P > 0.05$ 。两组间 QRS 间期、LVEF、左室舒张末内径、血肌酐、NT-proBNP 等临床检查指标均未显示统计学差异, $P > 0.05$ 。见表 1。

2.2 CRT 植入情况

CRT 组 50 例患者均成功植入 CRT, 左室电极植入部位选择左室侧静脉, 术中起搏、感知功能参数测试良好, 术后采用超声指导下参数优化以取得最佳的 A-V 间期和 V-V 间期。术后随访期间 2 例患者出现膈肌刺激症状, 经调整起搏参数后症状消失。术后 7 月 1 例患者因室性心律失常猝死。

表 1 两组患者基线资料对比

Table 1 Baseline characteristics of patients in two groups

Characteristic	CRT group (n=50)	Control group (n=26)	P
Age (years)	57.68 $\pm$ 12.40	58.31 $\pm$ 11.24	0.830
Male (n, %)	37 (74%)	17 (65%)	0.432
NYHA class III (n, %)	36 (72%)	20 (77%)	0.644
IV (n, %)	14 (28%)	6 (23%)	
Duration of heart failure (years)	4.00 (1.00, 6.00)	3.50 (1.00, 6.00)	0.973
Diabetes (n, %)	5 (10%)	4 (15%)	0.482
Hypertension (n, %)	12 (24%)	7 (27%)	0.780

Drug treatment			
ACEI or ARB (n, %)	41 (82%)	23 (88%)	0.688
Beta-blocker (n, %)	46 (92%)	22 (85%)	0.548
Loop diuretic (n, %)	40 (80%)	22 (85%)	0.622
Spironolactone (n, %)	42 (84%)	23 (88%)	0.856
Digoxin (n, %)	11 (22%)	5 (19%)	0.980
Aspirin (n, %)	13 (26%)	6 (23%)	0.780
Statin (n, %)	15 (30%)	8 (31%)	0.945
6MWD (m)	297.12± 58.26	301.04± 82.36	0.830
QRS duration (msec)	155.04± 27.76	148.50± 18.04	0.281
NT-proBNP (pg/mL)	3687± 3521	3750± 3905	0.944
Creatinine (μmol/mL)	88.20± 20.14	82.77± 27.49	0.330
LVEF (%)	27.90± 5.87	28.12± 5.69	0.878
LVEDD (mm)	74.30± 8.71	74.27± 10.23	0.989
PICP (ng/ml)	223.39± 111.51	232.17± 97.70	0.738
ICTP (ng/ml)	0.56± 0.20	0.55± 0.19	0.833
MMP-1 (ng/ml)	4.12± 3.41	4.26± 4.53	0.879
TIMP-1 (ng/ml)	119.32± 60.35	117.37± 51.67	0.889

Note: ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitors; ARB, angiotensin receptor blocker; CRT, cardiac resynchronization therapy; ICTP, carboxy-terminal telopeptide of type I collagen; LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction; MMP-1, matrix metalloproteinase-1; 6MWD, 6-minute walking distance; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; PICP, carboxy-terminal propeptide of procollagen type I; TIMP-1, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1.

2.3 两组患者治疗前后临床指标对比

CRT 组患者 QRS 间期及 LVEF 术后 6 月及 12 月与基线比较均明显改善 ($P<0.05$); NT-proBNP 术后 6 月与基线比较无统计学差异, 但术后 12 月与基线及 6 月比较均明显降低 ($P<0.05$); 6MWD 术后 6 月及 12 月与基线比较均明显提高, 且 6 月与 12 月之间比较有统计学差异, (P 均 <0.05)。Control 组 6 月、12 月 QRS 间期, NT-proBNP, 6MWD, LVEF 与基线比较均未显示统计学差异。见图 1。

05); 6MWD 术后 6 月及 12 月与基线比较均明显提高, 且 6 月与 12 月之间比较有统计学差异, (P 均 <0.05)。Control 组 6 月、12 月 QRS 间期, NT-proBNP, 6MWD, LVEF 与基线比较均未显示统计学差异。见图 1。

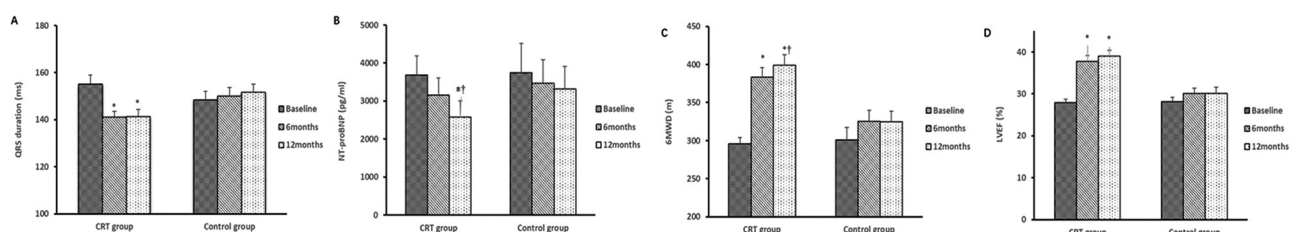


图 1 两组患者基线、6 月及 12 月随访临床指标比较

Fig.1 Comparison of clinical effects at baseline, 6 months and 12 months follow-up in two groups

Note: CRT, cardiac resynchronization therapy; LVEF, left ventricular ejection fraction; 6MWD, 6-minute walking distance; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; *, compared with baseline, $P<0.05$; †, compared with 6 months follow-up, $P<0.05$.

2.4 两组治疗前后心肌胶原代谢指标对比

CRT 组患者, PICP, ICTP 及 MMP-1 术后 6 月、12 月与基线比较, 均明显降低, 显示统计学差异 ($P<0.05$); TIMP-1 术后 6 月、12 月较基线降低, 但未显示统计学差异。Control 组患者 PICP, ICTP, MMP-1 及 TIMP-1 术后 6 月、12 月与基线比较均未显示统计学差异。见图 2。

有统计学差异 ($P=0.01$)。单因素 logistics 回归分析显示患者基线 QRS 间期, LVEF, PICP 及 MMP-1 为临床反应预测因子, P 均 <0.05 。多因素 logistics 回归分析显示 QRS 间期, LVEF, PICP 为临床反应预测因子。与临床治疗无反应者相比较, 有反应者基线 PICP 更低。见表 2。

2.5 患者临床反应预测因子回归分析

76 例患者剔除 1 例室性心律失常猝死患者, 余 75 例患者中 40 例 (53%) 患者随访 12 月 LVEF 升高 5% 判定为临床治疗有反应, 35 例 (47%) 患者为临床治疗无反应。CRT 组 33 例 (67%) 患者有反应明显高于 Control 组 7 例 (27%), 两组间具

3 讨论

心肌组织由心肌细胞及包绕其周围的心肌细胞外基质构成。心肌细胞外基质不仅对心肌细胞具有结构上的支持和保护作用, 为细胞迁移、生长和分化提供适合的环境, 而且在心肌细胞间信息传递、收缩和舒张功能中扮演着重要角色^[10]。心脏胶

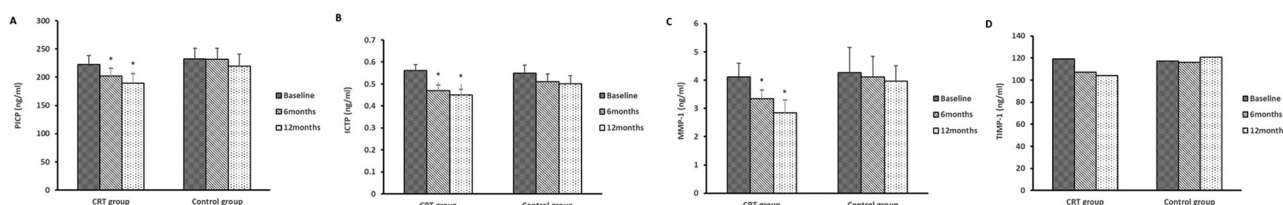


图2 两组患者基线、6月及12月随访胶原代谢指标比较

Fig.2 Comparison of collagen metabolism markers at baseline, 6 months and 12 months follow-up in two groups

Note: CRT, cardiac resynchronization therapy; ICTP, carboxy-terminal telopeptide of type I collagen; MMP-1, matrix metalloproteinase-1; PICP, carboxy-terminal propeptide of procollagen type I; TIMP-1, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1.

表2 Logistic 回归分析患者临床反应的基线预测因子

Table 2 Logistic regression analysis to predict response to therapy among baseline parameters

Variable	Responders (n=40)	Non-responders (n=35)	Univariate analysis			Multivariate analysis		
			OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
Age (years)	58.45± 10.23	57.17± 13.91	1.009	0.971-1.048	0.644			
Male (n, %)	29 (73%)	24 (69%)	1.208	0.447-3.270	0.709			
Duration of heart failure (years)	4.00 (1.00, 6.00)	3.50 (1.00, 6.00)	0.956	0.828-1.104	0.542			
Diabetes (n, %)	6 (15%)	3 (9%)	1.882	0.434-8.167	0.398			
Hypertension (n, %)	11 (28%)	7 (20%)	1.517	0.515-4.470	0.450			
6MWD (m)	300.90± 70.89	295.17± 63.99	1.001	0.995-1.008	0.712			
QRS duration (msec)	158.95± 27.67	146.71± 19.47	1.022	1.001-1.043	0.037	1.027	1.001-1.054	0.044
NT-proBNP (pg/ml)	3232± 3486	4282± 3809	1.000	1.000-1.000	0.219			
Creatinine (umol/ml)	86.95± 20.16	85.46± 26.19	1.003	0.983-1.023	0.778			
LVEF (%)	26.58± 6.23	29.77± 4.68	0.899	0.823-0.983	0.019	0.825	0.731-0.930	0.002
LVEDD (mm)	72.35± 8.39	76.31± 9.77	0.952	0.903-1.004	0.068			
PICP (ng/ml)	200.99± 87.13	257.47± 119.94	0.995	0.990-0.999	0.026	0.992	0.986-0.998	0.008
ICTP (ng/ml)	0.56± 0.18	0.55± 0.21	1.357	0.125-14.681	0.802			
MMP-1 (ng/ml)	3.23± 2.58	5.27± 4.68	0.853	0.739-0.985	0.030	0.966	0.826-1.128	0.658
TIMP-1 (ng/ml)	110.85± 52.19	127.32± 61.84	0.995	0.987-1.003	0.245			

Note: CI, confidence limits; ICTP, carboxy terminal telopeptide of type I collagen; LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter; LVEF, left ventricular ejection fraction; MMP-1, matrix metalloproteinase-1; 6MWD, 6-minute walking distance; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; OR, odds ratio; PICP, carboxy-terminal propeptide of procollagen type I; TIMP-1, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1.

原的合成和降解保持着动态平衡,一方面胶原被心脏成纤维细胞合成和分泌,另一方面其被 MMPs 所降解。I 型胶原是构成心肌细胞外基质的重要成分。I 型胶原纤维的形成导致 100KD 的 PICP 释放,检测血浆中的 PICP 可间接反映相应胶原的合成情况^[2]。降解 I 型胶原的胶原酶主要是 MMP-1、8、13、18^[3]。MMP-1 通过水解肽链降解胶原,在 I 型胶原降解过程中,ICTP 被完整的释放入血,与 I 型胶原分子降解的数量比值为 1:1,因此循环中的 ICTP 是反应 I 型胶原降解的指标^[2]。TIMPs 是一种特异性 MMPs 内源性抑制剂,其与 MMPs 形成复合体,从而阻断 MMPs 与底物结合,抑制 MMPs 活性。TIMP-1 抑制 MMP-1-3、及 MMP-7-9 活性^[3]。

既往的临床研究证实 HF 患者外周血中胶原代谢标记物升高^[11-16]。HF 患者在心室重塑过程中,胶原的合成和降解平衡被打破,胶原的数量、构成及分布发生显著改变,心肌纤维化不仅干扰心肌兴奋收缩偶联,引起心肌收缩及舒张功能障碍;而

且胶原沉积可影响电除极波传导速度,影响心肌组织的电稳定性,与恶性心律失常和猝死的发生密切相关^[17-19]。MUSTIC、MIRACLE、COMPANION 及 CARE-HF 等研究均证实 CRT 可改善患者的临床症状及生活质量,逆转左室重构,降低住院率与死亡率^[4,20-22]。但 CRT 治疗对 HF 患者的心肌胶原代谢的影响如何?可否逆转 HF 患者失衡的胶原代谢?这些尚无定论。CRT 对我国 NICM 患者心肌胶原代谢的影响,国内更是鲜有报道。故本研究以我国 NICM 患者为研究对象,随访观察 1 年,对比分析了 CRT 治疗和传统标准药物治疗对 HF 患者外周血中胶原代谢标记物及其调节因子的影响,以期从心肌纤维化的角度探讨 CRT 逆转患者心肌重构的机制。与以往的研究相同,本研究结果证实 CRT 明显改善了 NICM 患者 6MWD、NT-proBNP、QRS 间期及 LVEF。同时,本研究首次发现 CRT 明显降低了我国 NICM 患者外周血 PICP、ICTP 及 MMP-1 水平,恢复了紊乱的胶原代谢,使得胶原的合成和降解在较低的水平达到新的平

衡,降低了心肌纤维化程度,从而使心脏电机械收缩同步,收缩功能提高,活动耐量增加。与我们的研究结果不同,CARE-HF研究经过18个月的随访发现,接受CRT植入的患者血清中胶原代谢标志物PICP、ICTP及MMP-1较术前降低但未显示统计学差异^[23]。我国学者Li对27例接受CRT植入的缺血性心脏病患者为期12周的研究结果显示,CRT组术后MMP-9、TIMP-1及ICTP较基线明显降低,但PICP与术前比较无统计学差异^[24]。不同的研究结果的产生主要与以下几个方面有关:(1)样本量不同:CARE-HF研究纳入样本量最多260例(CRT132例),本研究纳入样本量为76例(CRT50例),Li的样本量为27例(CRT12例);(2)随访时间不同:CARE-HF研究随访时间为3月和18月,本研究随访时间为6月和12月,Li的随访时间仅12周;(3)研究对象的病理生理基础不同:CARE-HF研究纳入的NICM患者仅占61%,本研究选取的皆为NICM,Li的研究仅针对缺血性心脏病患者,HF患者基础疾病的病理生理机制不同,细胞外基质胶原的构成和代谢水平也存在差异^[225];(5)混杂因素的影响:CARE-HF研究纳入了一部分肾功能不全患者,基线肾小球滤过率为60 mL/min/1.73 m²,研究结果不能排除肾功能不全对胶原代谢的影响。

既往研究证实心肌纤维化与HF患者的临床预后密切相关^[26,27]。心肌纤维化的金指标-心肌活检,由于其操作难度大、风险高无法在临床中广泛应用。心脏磁共振检查虽然能够很好的反应心肌纤维化^[28],但CRT患者接受心脏磁共振检查受到限制难以普及。检测胶原合成和分解的血清学标志物可间接反应心肌纤维化,具有方便、快捷的优点^[29]。因此,有国外学者尝试通过检测血清胶原代谢标志物预测HF患者临床治疗反应。Massoulié等观察了60例植入CRT的HF患者,随访6个月结果显示38例(63%)对CRT具有反应性的患者具有更低的PICP,多因素回归分析PICP为CRT反应预测因子^[29]。学者Umar等观察了64例植入CRT的HF患者,随访6个月结果显示46例(72%)患者对CRT具有反应性,CRT阳性反应者具有更低的胶原合成^[30]。与以上研究结果一致,本研究随访12个月结果提示除了经典的CRT反应预测指标QRS间期和LVEF,PICP为临床反应预测因子。以上研究结果说明基线PICP水平较低的患者,胶原合成相对更少,心肌纤维化程度更低,经过药物和CRT治疗,更易逆转心肌重构,预后更佳。在临床中因QRS间期增宽,LVEF降低而植入CRT的患者有30%对CRT无反应,基线PICP增高在一定程度上能解释这一现象。术前检测PICP可能对预测CRT术后反应提供一定的参考价值^[29]。

此外,本研究的不足之处在于研究样本量不大,且未对患者远期预后进一步随访,在后续的研究中将扩大样本量,延长观察时间,以获得更为完善的数据。同时,由于无法取得心肌组织标本不能直观的观测胶原代谢情况来了解CRT对心肌纤维化的影响,在后续的研究中,拟通过动物实验来进一步探讨。

综上所述,CRT可以降低NICM患者心肌胶原的合成和分解,减缓心肌纤维化,改善心脏电机械收缩同步性,提高左心室收缩功能和患者活动耐量;基线血清PICP更低的患者临床治疗更易获益,因此检测PICP对非缺血性心脏病的临床诊治具有一定的参考价值。

参考文献(References)

- [1] González A, Schelbert EB, Díez J, et al. Myocardial interstitial fibrosis in heart failure: biological and translational perspectives[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(15): 1696-1706
- [2] Ravassa S, González A, Bayés-Genís A, et al. Myocardial interstitial fibrosis in the era of precision medicine. Biomarker-based phenotyping for a personalized treatment [J]. *Rev Esp Cardiol*, 2020, 73(3): 248-254
- [3] Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, et al. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9739
- [4] Moskovitch J, Voskoboinik A. Cardiac resynchronization therapy: a comprehensive review[J]. *Minerva Med*, 2019, 110(2): 121-138
- [5] Giannitsi S, Bougiakli M, Bechlioulis A, et al. 6-minute walking test: a useful tool in the management of heart failure patients [J]. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2019, 13(8): 1753944719870084
- [6] Doherty JU, Kort S, Mehran R, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2019 Appropriate use criteria for multimodality imaging in the assessment of cardiac structure and function in nonvalvular heart disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(4): 488-516
- [7] Duprez DA, Heckbert SR, Alonso A, et al. Collagen biomarkers and incidence of new onset of atrial fibrillation in subjects with no overt cardiovascular disease at baseline: the Multi-Ethnic study of atherosclerosis [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2018, 11(10): e006557
- [8] Yin Y, Dimopoulos K, Shimada E, et al. Early and late effects of cardiac resynchronization therapy in adult congenital heart disease [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(24): e012744
- [9] Sieniewicz BJ, Behar JM, Gould J, et al. Guidance for optimal site selection of a leadless left ventricular endocardial electrode improves acute hemodynamic response and chronic remodeling [J]. *JACC Clin Electrophysiol*, 2018, 4(7): 860-868
- [10] Frangogiannis NG. The extracellular matrix in ischemic and non-ischemic heart failure[J]. *Circ Res*, 2019, 125(1): 117-146
- [11] Çelik Ö, Şahin AA, Sarıkaya S, et al. Correlation between serum matrix metalloproteinase and myocardial fibrosis in heart failure patients with reduced ejection fraction: A retrospective analysis [J]. *Anatol J Cardiol*, 2020, 24(5): 303-308
- [12] Chang YY, Chen A, Wu XM, et al. Comparison of the prognostic value of galectin-3 and serum markers of cardiac extracellular matrix turnover in patients with chronic systolic heart failure [J]. *Int J Med Sci*, 2014, 11(11): 1098-1106
- [13] Polina ER, Araújo RRCV, Sbruzzi RC, et al. Relationship of polymorphisms in the tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP)-1 and -2 genes with chronic heart failure[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 9446
- [14] Louzao-Martinez L, Vink A, Harakalova M, et al. Characteristic adaptations of the extracellular matrix in dilated cardiomyopathy[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 220(19): 634-646
- [15] Schwartzkopff B, Fassbach M, Pelzer B, et al. Elevated serum markers of collagen degradation in patients with mild to moderate dilated cardiomyopathy[J]. *Eur J Heart Fail*, 2002, 4(4): 439-444
- [16] Sun G, Liu F, Qu R. Effect of high thoracic sympathetic nerve block

- on serum collagen biomarkers in patients with chronic heart failure [J]. *Cardiology*, 2017,136(2): 102-107
- [17] González A, López B, Ravassa S, et al. The complex dynamics of myocardial interstitial fibrosis in heart failure. Focus on collagen cross-linking[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2019, 1866(9): 1421-1432
- [18] Balla C, Vitali F, Brieda A, et al. Predictors of cardiac arrhythmic events in non coronary artery disease patients [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2019, 19(1): 104
- [19] Kanoupakis EM, Manios EG, Kallergis EM, et al. Serum markers of collagen turnover predict future shocks in implantable cardioverter-defibrillator recipients with dilated cardiomyopathy on optimal treatment[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(24): 2753-2759
- [20] Ojo A, Tariq S, Harikrishnan P, et al. Cardiac resynchronization therapy for heart failure[J]. *Intervent Cardiol Clin*, 2017, 6(3): 417-426
- [21] Mullens W, Auricchio A, Martens P, et al. Optimized implementation of cardiac resynchronization therapy: a call for action for referral and optimization of care: A joint position statement from the Heart Failure Association(HFA), European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) of the European Society of Cardiology [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(12): 2349-2369
- [22] Roubicek T, Stros J, Kucera P, et al. Combination of left ventricular reverse remodeling and brain natriuretic peptide level at one year after cardiac resynchronization therapy predicts long-term clinical outcome [J]. *PLoS One*, 2019, 14(7): e0219966
- [23] Lopez-Andrés N, Rossignol P, Iraqi W, et al. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction, and dyssynchrony: insights from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14(1): 74-81
- [24] Li M, Zhou Y, Zhou Y, et al. Improvement in collagen metabolism after 12 weeks' cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic cardiomyopathy[J]. *J Int Med Res*, 2013, 41(1): 200-207
- [25] López B, Ravassa S, Moreno MU, et al. Diffuse myocardial fibrosis: mechanisms, diagnosis and therapeutic approaches [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2021, 18(7): 479-498
- [26] de Boer RA, De Keulenaer G, Bauersachs J, et al. Towards better definition, quantification and treatment of fibrosis in heart failure. A scientific roadmap by the Committee of Translational Research of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(3): 272-285
- [27] Li F, Xu M, Fan Y, et al. Diffuse myocardial fibrosis and the prognosis of heart failure with reduced ejection fraction in Chinese patients: a cohort study[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2020, 36(4): 671-689
- [28] Liang K, Baritussio A, Palazzuoli A, et al. Cardiovascular magnetic resonance of myocardial Fibrosis, edema, and infiltrates in heart failure[J]. *Heart Fail Clin*, 2021, 17(1): 77-84
- [29] Massoulié G, Sapin V, Ploux S, et al. Low fibrosis biomarker levels predict cardiac resynchronization therapy response[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 6103
- [30] Umar S, Bax JJ, Klok M, et al. Myocardial collagen metabolism in failing hearts before and during cardiac resynchronization therapy[J]. *Eur J Heart Fail*, 2008, 10(9): 878-883

(上接第 3849 页)

- [23] Zou J, Guo Y, Wei L, et al. Long Noncoding RNA POU3F3 and α -Synuclein in Plasma L1CAM Exosomes Combined with β -Glucocerebrosidase Activity: Potential Predictors of Parkinson's Disease[J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(3): 1104-1119
- [24] Lv YC, Gao AB, Yang J, et al. Long-term adenosine A1 receptor activation-induced sortilin expression promotes α -synuclein upregulation in dopaminergic neurons[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(4):712-723
- [25] García-Ayllón MS, Monge-Argilés JA, Monge-García V, et al. Measurement of CSF α -synuclein improves early differential diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease [J]. *J Neurochem*, 2019, 150(2): 218-230
- [26] Pantiya P, Thonusin C, Chattipakorn N, et al. Mitochondrial abnormalities in neurodegenerative models and possible interventions: Focus on Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease [J]. *Mitochondrion*, 2020, 55: 14-47
- [27] Ruppert MC, Greuel A, Tahmasian M, et al. Network degeneration in Parkinson's disease: multimodal imaging of nigro-striato-cortical dysfunction[J]. *Brain*, 2020, 143(3): 944-959
- [28] Fabbrini G, Fabbrini A, Suppa A. Progressive supranuclear palsy, multiple system atrophy and corticobasal degeneration[J]. *Handb Clin Neurol*, 2019, 165: 155-177
- [29] Neganova ME, Aleksandrova YR, Nebogatikov VO, et al. Promising Molecular Targets for Pharmacological Therapy of Neurodegenerative Pathologies[J]. *Acta Naturae*, 2020, 12(3): 60-80
- [30] Sunwoo MK, Hong JY, Choi J, et al. α -Synuclein pathology is related to postoperative delirium in patients undergoing gastrectomy[J]. *Neurology*, 2013, 80(9): 810-813